

ATEROSCLEROSI NELLE MUMMIE E NUOVI SCENARI FISIOPATOLOGICI: NON È SOLO UN PROBLEMA DI DIETA

A. Corzani, C. Rapezzi

Unità Operativa di Cardiologia, Policlinico S. Orsola-Malpighi e
Alma Mater - Università degli Studi di Bologna.

Per gran parte della storia dell'umanità, le due principali cause di morte sono state le infezioni e le carestie. Da poco più di 50 anni, nel mondo occidentale, lo scenario è radicalmente cambiato e la principale causa di morte in questa vasta area del pianeta è invece rappresentata dalle aterosclerosi e dalle sue complicanze. Questo radicale mutamento epidemiologico è generalmente messo in conto alle peculiari abitudini di vita del mondo occidentale e in particolare all'eccedenza di cibo, all'esubero di calorie totali ed in particolare di quelle derivate dai grassi e dalle proteine¹⁻³. In altri termini, l'aterosclerosi è più spesso considerata un epifenomeno del modello occidentale di civilizzazione. Recentemente, lo studio sistematico mediante TC di mummie provenienti da differenti aree geografiche del pianeta e risalenti a 3000-4000 anni fa ha portato un contributo critico alla discussione sulle reali cause e sui meccanismi dell'aterosclerosi.

L'esplorazione radiologica delle mummie

La TC è uno strumento clinico importante e ampiamente accettato per valutare la presenza e l'estensione della calcificazione vascolare⁴. L'entità della calcificazione all'interno della placca aterosclerotica rilevata dalla TC è direttamente proporzionale all'estensione complessiva dell'aterosclerosi vascolare⁴. Le immagini TC riescono ad individuare i cristalli di idrossiapatite di calcio depositati nella parete dei vasi, ed è dimostrato che tale reperto è fortemente indicativo, se non patognomonico, di aterosclerosi⁵⁻⁷.

Allam et al.⁶ hanno studiato 16 mummie egizie datate dal 1900 a.C. al 300 a.C. che presentavano un apparato cardiovascolare in buono stato di conservazione. Attraverso lo scanning TC è stato studiato il distretto vascolare di aorta, coronarie, carotidi e arterie femorali. La presenza di calcificazioni chia-

ramente identificabili nella parete di un'arteria era considerato segno diagnostico di aterosclerosi; la presenza di calcificazioni lungo il decorso previsto di un'arteria era ritenuto segno di probabile aterosclerosi. Placche aterosclerotiche ben definite erano presenti nel 31% dei casi (5 su 16), mentre un quadro di aterosclerosi probabile era presente nel 25% delle mummie (4 su 16); complessivamente, il 56% delle mummie (un totale di 9 su 16) presentava un quadro di aterosclerosi certa o probabile. Questo rilievo, per certi versi sorprendente, soprattutto se si considera la relativa giovane età della popolazione (in media 42 anni), conferma che l'aterosclerosi non era affatto rara nella popolazione di mezza età degli antichi egizi di elevato status sociale (le mummie sono infatti di faraoni o sacerdoti).

Un altro studio analogo, eseguito mediante TC 44, su una più vasta popolazione¹ di mummie egizie con strutture cardiovascolari ben identificabili (coronarie, carotidi, aorta, arterie iliache, arterie femorali/poplitee/tibiali) e di alto rango sociale (faraoni, loro familiari, sacerdoti) ha evidenziato che: il 45% (20 su 44) presentava un quadro di aterosclerosi certa (definita dalla presenza di ispessimento intimale associato a calcificazioni dentro alla parete vascolare), il 27% (12 su 44) mostrava un quadro di aterosclerosi probabile (definita dalla presenza di calcificazioni lungo il presunto decorso di un'arteria). L'età media dell'intero gruppo di mummie era 38 ± 12 anni; l'età media delle mummie con aterosclerosi certa o probabile era più alta rispetto a quella senza aterosclerosi (45.1 vs 34.5 anni), con valore significativo nella correlazione tra età avanzata e presenza di aterosclerosi ($p < 0.002$). Non a caso, infatti, con l'aumentare dell'età, la probabilità di avere placche aterosclerotiche aumentava del 9.6% ($p = 0.006$). Non si evidenziavano differenze tra i sessi. Sono stati studiati 5 distretti vascolari: coronarie, carotidi, aorta, iliache, arterie femorali/poplitee/tibiali. Il numero di distretti vascolari mediamente coinvolti nelle mummie con placche era di 2.2, mentre le mummie che avevano almeno 3 distretti vascolari ateromasici avevano un'età di norma superiore ai 40 anni. Il distretto più colpito dall'aterosclerosi risultava essere l'aorta (32% delle mummie totali, 14/44), seguito dai distretti periferici (arterie femorali/poplitee/tibiali 30%, 13/44), poi carotidi (18%, 8/44), iliache (14%, 6/44) e infine coronarie (7%, 3/44).

Dunque, delle 44 mummie analizzate quasi la metà (il 45%) aveva calcificazioni vascolari suggestive di aterosclerosi conclamata, mentre un quarto (27%) aveva lesioni compatibili con un quadro di probabile aterosclerosi. Certamente il numero di soggetti esaminato è piccolo in confronto ai moderni studi epidemiologici, ma questa analisi porta alla conclusione che l'aterosclerosi era senza dubbio comune nell'antico Egitto.

Lo studio più ampio e autorevole a questo riguardo è quello recentemente pubblicato da Thompson e coll.³ Mediante TC con ricostruzione 3D, sono stati analizzati i letti vascolari di 137 mummie di quattro differenti regioni del mondo attraverso 4000 anni di storia: 76 mummie egizie (3100 a.C. - 360 d.C.), 51 mummie di antiche popolazioni peruviane (200-1500 d.C.), 5 mummie di indigeni americani dell'altopiano del Colorado americano (1500 a.C.-1500 d.C.) e 5 mummie di antiche popolazioni "unanganese" delle isole Aleutine dell'attuale Alaska (1750-1930 d.C.). Analogamente allo studio di Allam¹, la diagnosi di aterosclerosi era definita certa se la placca calcifica risultava dentro alla parete vascolare, probabile se la calcificazione si trovava lungo il

percorso previsto di un vaso arterioso. L'età media alla morte era, ancora una volta, molto bassa (36 anni). La presenza di aterosclerosi certa è stata riscontrata nel 18% delle mummie, un quadro di aterosclerosi probabile era evidente nel 16%: complessivamente, il 34% delle mummie (47 su 137) documentava un quadro di aterosclerosi.

Il distretto più colpito era l'aorta (20% dei casi), seguito dalle arterie ileo-femorali (18%), poplitee-tibiali (18%), carotidi (12%) e infine arterie coronarie (4%). Le mummie con aterosclerosi, analogamente agli studi precedentemente descritti, avevano un'età mediamente più alta di quelle senza aterosclerosi (43 vs 32 anni, $p < 0.0001$). Un'età più avanzata era associata ad una maggiore severità e ad una maggiore estensione di aterosclerosi: per ogni decade è stato documentato un aumento del 69% del rischio di aterosclerosi (OR 1.69). Anche dopo aggiustamento per la posizione geografica delle mummie (Egitto vs Americhe), l'età ha continuato ad essere statisticamente correlata ad aterosclerosi (OR 1.65 per ogni decade di età).

Il dibattito generato dal rilievo di lesioni vascolari calcifiche nelle mummie

Oltre che essere antropologicamente ed etnograficamente interessanti, i risultati dell'esplorazione vascolare radiologica delle mummie offrono elementi di riflessione clinica e fisiopatologica, con ricadute potenziali sulla diagnosi e la terapia dei pazienti del terzo millennio dopo Cristo.

Siamo sicuri che le calcificazioni corrispondano realmente a lesioni aterosclerotiche?

Nella discussione nata da queste evidenze, alcuni autori ⁸ hanno ipotizzato che l'alta percentuale di aterosclerosi in popolazioni differenti relativamente giovani e senza apparenti fattori di rischio cardiovascolare sia giustificata anche da altri meccanismi che favoriscono lo sviluppo della placca: l'insufficienza renale cronica, le alterazioni del metabolismo del calcio e del fosforo, la presenza di micro-infiammazioni croniche che determinano uno stato pro-flogistico permanente. In realtà, la maggior parte degli autori concorda sulla natura aterosclerotica delle calcificazioni sulla base di una serie di osservazioni:

- i distretti vascolari interessati (aorta, coronarie, carotidi, iliache e arterie periferiche degli arti inferiori) sono quelli più frequentemente e classicamente interessati dai processi aterosclerotici;
- è identificabile una chiara relazione fra presenza ed estensione delle calcificazioni ed età della persona deceduta;
- esperienze autoptiche (limitate) hanno chiaramente evidenziato lesioni aterosclerotiche nelle mummie egizie e negli abitanti delle Aleutine ³.

Chi erano, in vita, le mummie studiate con TC, che abitudini di vita e che alimentazione avevano, quali erano i fattori incrementali di rischio aterosclerotico già operativi all'epoca?

Per ritornare nello specifico agli studi sulle mummie precedentemente analizzati, sono state rilevate evidenze di aterosclerosi in quasi tutte le epoche

dinastiche dell'antico Egitto e in una quota significativa di mummie di diverse regioni geografiche di differenti epoche^{1,3,6}. È difficile stimare realmente i fattori di rischio cardiovascolare dell'epoca. La prevalenza di diabete e ipertensione durante l'epoca dinastica dei faraoni non è nota, ma si sa che gli egiziani non fumavano tabacco, non mangiavano cibi elaborati o particolarmente grassi. D'altra parte, è noto che i sacerdoti e i faraoni non conducevano una vita particolarmente attiva^{1,6,9}. Per quanto riguarda la dieta, pur non avendo notizie dettagliate, l'agricoltura era ben consolidata in Egitto e il consumo di carne sembra essere comune tra le persone di alto status sociale⁹. Se ci si basa sulle iscrizioni geroglifiche di alcuni templi egizi, si può dedurre che la dieta era costituita da carni bovine, ovine, caprine, una certa quota di selvaggina, pane, frutta e talora anche dolci^{1,10}. Pare che la dieta degli antichi egizi (in particolare dell'alta società egizia, di cui ci sono pervenuti i corpi mummificati) presentasse una certa quota di lipidi^{1,10}. Una dieta parzialmente "aterogena" (comunque molto meno aterogena di quella moderna) era infatti diffusa soprattutto tra i sacerdoti, che nelle feste rituali consumavano grandi quantità di cibo lasciate dalle famiglie del defunto.

Nello studio di Thompson e coll.³ sono state analizzate le varie diete delle popolazioni in studio. Le diete di questi popoli erano piuttosto disparate, come lo erano i climi. Pesce e selvaggina erano generalmente presenti in tutte le culture studiate. Tra gli egiziani, le fonti proteiche derivavano prevalentemente da bestiame (soprattutto bovini, ovini, maiali, quaglie, oche); altri cibi diffusi erano grano, orzo, olive, fagioli, verdure (lattuga, cavoli, cetrioli, cipolle, ravanelli), datteri, birra, vino.

Il popolo degli antichi peruviani aveva la possibilità di coltivare terreni agricoli ricchi di mais, patate, arachidi, fagioli, peperoni, banane, peperoncino, oltre a cibarsi di carne di anatra, rane, uccelli e cervi delle Ande.

Le mummie dell'altopiano del Colorado appartenevano a cacciatori e agricoltori-raccoglitori che si nutrivano prevalentemente di mais, zucca, bacche, semi e anche cacciagione (conigli, roditori, pecore, cervi, daini).

La dieta degli Unangani/Aleutini si basava prevalentemente sulla pesca (foche, leoni marini, piccoli pesci, ricci di mare, uccelli marini e loro uova) e sull'approvvigionamento di bacche, frutti di bosco, semi di frutti.

Quali spunti di riflessione fisiopatologica emergono dal rilievo di aterosclerosi nelle mummie di civiltà preindustriali?

Dai dati presentati, si può chiaramente dedurre che l'aterosclerosi, lungi dall'essere una malattia esclusivamente moderna, sia in effetti una patologia trasversalmente diffusa in mummie di diverse epoche, di differenti culture e provenienti da numerose zone geografiche del mondo.

Prima dell'era moderna, le più comuni cause di morte erano le malattie infettive, le carestie e le patologie traumatiche. Forse l'adattamento genetico ha favorito, nel corso dei secoli, una risposta infiammatoria vantaggiosa per combattere le infezioni (risorsa particolarmente utile nell'infanzia nella risposta anticorpale), ma questo adattamento pro-flogistico potrebbe avere potenzialmente promosso lo sviluppo dell'aterosclerosi nelle fasi più tardive della vita^{1,11}. Diversi studi dimostrano che l'infiammazione gioca un importante ruolo sia nell'aterosclerosi^{12,13} sia nell'invecchiamento^{1,14}.

I risultati degli studi di Allam^{1,6} e di Thompson³ documentano la presenza di un quadro di aterosclerosi in stadio avanzato evidente già 3000-4000 anni fa in una popolazione che oggi definiremmo relativamente giovane, ma che rappresenta l'aspettativa di vita media dell'epoca¹⁴. Considerando la diffusione della patologia ateromasica in una popolazione relativamente giovane, con età media di 42, 38 e 36 anni nei 3 studi analizzati^{1,3,6}, e considerando la dieta relativamente povera di grassi di queste antiche popolazioni pre-moderne, possiamo dedurre che i fattori che determinano lo sviluppo della patologia ateromasica siano solo in parte spiegabili da queste variabili.

L'analisi sulla prevalenza di calcificazioni vascolari in 650 pazienti asintomatici^{15,16} contemporanei (età media 57 anni), mediante TC total body, ha mostrato che nella fascia di età da 50 a 60 anni erano presenti calcificazioni vascolari nel 92% degli uomini e nel 72% delle donne. Inoltre, tutti gli uomini oltre i 60 anni e tutte le donne oltre i 70 anni mostravano placche ateromasiche calcifiche in almeno un letto vascolare.

Uno studio condotto su 976 uomini asintomatici di età superiore ai 65 anni, di diverse razze, ha documentato l'altissima incidenza di calcificazioni dell'aorta addominale in tutte e quattro le etnie: 97% nei bianchi caucasici, 96% nei cinesi, 91% negli ispanici, 80% negli afroamericani^{15,16}. I tradizionali fattori di rischio (età, familiarità per malattia coronarica, dislipidemia, fumo, diabete, ipertensione arteriosa) erano predittori di ateromasia. Uno studio autoptico su una popolazione multietnica di oltre 600 giovani (15-19 anni) ha rivelato in tutti la presenza di iniziale ateromasia aortica e in oltre la metà si evidenziavano iniziali lesioni ateromasiche nelle arterie coronarie^{3,17}.

Questi studi condotti sulla popolazione moderna suggeriscono che il processo ateromasico inizia molto presto (già dall'inizio della terza decade) e diviene evidente in oltre il 90% dei soggetti ultrasessantenni.

Gli studi di imaging sulle mummie confermano questo dato anche nelle popolazioni antiche: il fattore "età" appare determinante nello sviluppo della placca anche in epoca pre-moderna. Mummie di età più avanzata presentano più frequentemente letti vascolari con placche ateromasiche, con un coinvolgimento tendenzialmente multivasale e con una correlazione statisticamente significativa: l'aterogenesi sembra quindi essere una diretta conseguenza dell'invecchiamento, e sembra essere evidente già a partire dalla quarta decade.

È difficile ipotizzare un confronto diretto di prevalenza di aterosclerosi tra le popolazioni antiche e la popolazione contemporanea, sia per la mancanza di tutte le strutture vascolari nelle mummie analizzate, sia per la differente dieta, sia per la più giovane età della popolazione pre-moderna (dovuta alla più bassa aspettativa di vita)³.

Anche se è impossibile affermare con certezza la presenza di sindromi cliniche associate all'aterosclerosi in queste popolazioni antiche, studi moderni, relativi all'epidemiologia vascolare, suggeriscono l'alta probabilità che l'aterosclerosi determinasse, allora come oggi, patologie vascolari clinicamente rilevanti. Addirittura, geroglifici di antichi papiri egiziani menzionano sintomi riconducibili all'angina, all'infarto miocardico acuto e all'insufficienza cardiaca congestizia¹.

Tutte le popolazioni prese in esame vivevano in un momento in cui le infezioni rappresentavano un aspetto comune della vita quotidiana e la principale causa di morte. Negli ultimi due secoli quasi i tre quarti della mortalità della po-

polazione sono stati attribuiti alle infezioni, e solo il 10% all'invecchiamento¹⁴.

Questo dato è interessante, soprattutto se si correla l'elevato livello di infezione e infiammazione cronica nell'epoca pre-moderna, favorite anche dalle scarse condizioni igieniche e dall'assenza totale di antibiotici: sarebbe dunque stata questa condizione pro-flogistica semipermanente (e non solo la dieta o lo stile di vita), ad avere promosso lo sviluppo dell'aterosclerosi in queste popolazioni antiche^{3,14}.

Questa ipotesi sarebbe coerente con l'evidenza di accelerata aterosclerosi nei pazienti che oggi soffrono di artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico³. Quello che ancora oggi non conosciamo in maniera approfondita sono le varianti genetiche, le loro interazioni e il loro ruolo nella risposta infiammatoria e immunitaria, nell'aterogenesi e nella selezione naturale delle popolazioni.

Considerando tutti questi aspetti, la presenza di placche non sarebbe quindi un reperto da imputare semplicisticamente alla dieta e allo stile di vita sedentaria. L'aterogenesi è un meccanismo complesso e in cui concorrono molteplici fattori che interagiscono tra loro: la predisposizione genetica, la dieta, lo stile di vita, i tradizionali fattori di rischio ambientale, la risposta immunitaria, l'infiammazione e l'invecchiamento dei tessuti.

Conclusioni

Le evidenze riportate dai recenti studi sulle calcificazioni vascolari aterosclerotiche nelle mummie di popolazioni antiche contrastano con la convinzione che l'aterosclerosi sia una malattia esclusivamente dell'epoca moderna, favorita essenzialmente dalle peculiarità dell'alimentazione e dello stile di vita della "civilizzazione"^{1,3,6}.

Queste recenti scoperte sottolineano come la nostra comprensione dei fattori causali dell'aterosclerosi sia largamente incompleta, e come il naturale processo dell'invecchiamento umano concorra in modo determinante allo sviluppo della patologia ateromasica all'interno di civiltà eterogenee e differenti, separate da ampie distanze geografiche e distribuite nel corso di un lungo arco di tempo^{3,6}. Questo dato suggerisce che la malattia ateromasica non è una componente strettamente specifica della dieta e strettamente dipendente dallo stile di vita, ma è un fattore intrinseco e ineludibile che fa parte dell'invecchiamento dei tessuti umani: è un dato non strettamente socio-culturale, ma biologico-evolutivo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Allam AH, Thompson RC, Wann SL, Miyamoto MI et al.* Atherosclerosis in Ancient Egyptian Mummies. The Horus Study. *J Am Coll Cardiol Img* 2011; 4:315-27
- 2) *Oeppen J, Vaupel JW.* Broken limits of life expectancy. *Science* 2002; 296:1029-31
- 3) *Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, Wann LS, Sutherland ML, Sutherland JD, Soliman MA, Frohlich B, Mininberg DT, Monge JM, Vallodolid CM, Cox SL, Abd el-Maksoud G, Badr I, Miyamoto MI, el-Halim Nur el-Din A, Narula J, Finch CE, Thomas GS.* Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Ho-

- rus study of four ancient populations. *Lancet* 2013; 381:1211-22
- 4) *Abdelfattah A, Allam AH, Wann S et al.* Atherosclerotic cardiovascular disease in Egyptian women: 1570 BCE-2011 CE. *Int J Cardiol* 2013; 167:570-574
 - 5) *Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al.* American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention; American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006; 114:1761-91
 - 6) *Allam AH, Thompson RC, Wann LS, Miyamoto ML, Thomas GS.* Computed tomographic assessment of atherosclerosis in ancient Egyptian mummies. *JAMA* 2009; 302:2091-103
 - 7) *Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R.* Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827-832
 - 8) *Fornaciari G, Gaeta R.* Atherosclerosis in ancient populations. *Lancet* 2013; 382:123-124
 - 9) *Darby WJ, Ghallounghul P, Grivatti L.* Food: the Gift of Osiris. Vol 1. London, England: Academic Press; 1977
 - 10) *David R.* The art of medicine-atherosclerosis and diet in ancient Egypt. *Lancet* 2010; 175:718-9
 - 11) *Sawabe M.* Vascular aging: from molecular mechanism to clinical significance. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10. Suppl: 213-330
 - 12) *Ridker PM;* On Evolutionary Biology, Inflammation, Infection, and the Causes of Atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:2-4
 - 13) *Ding K, Kullo I.* Evolutionary genetics of coronary heart disease. *Circulation* 2009; 119:459-67
 - 14) *Finch C.* The Biology of Human Longevity: Inflammation, Nutrition and Aging in the Evolution of Life Spans. Amsterdam: Academic Press, 2007
 - 15) *Allison MA, Criqui MH, Wright CM.* Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24; 331-6
 - 16) *Allison MA, Budoff MJ, Nasir K, et al.* Ethnic-specific risks for atherosclerotic calcification of the thoracic and abdominal aorta (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol* 2009; 104:812-17
 - 17) *Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al.* Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281:727-35